

(11) *Número de Publicação* : PT 89922 B

(51) *Classificação Internacional*: (Ed. 5)

C07D417/10 A	A61K031/425 B
C07D417/14 B	C07D277/34 B
C07D417/06 B	A61K031/44 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito</i> : 1989.03.07	(73) <i>Titular(es)</i> : PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US
(30) <i>Prioridade</i> : 1988.03.08 WO 88US 88007	
(43) <i>Data de publicação do pedido</i> : 1989.11.10	(72) <i>Inventor(es)</i> : DAVID ALAN CLARK US BERNARD HULIN US STEVEN WAYNE GOLDSTEIN US
(45) <i>Data e BPI da concessão</i> : 08/94 1994.08.05	(74) <i>Mandatário(s)</i> : JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe*: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA TIAZOLIDENODIONA

(57) *Resumo*:

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 89 922

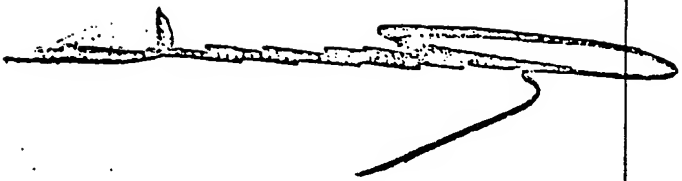
REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial estabelecida em 235 East 42nd Street, New York , N.Y. 10017, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA TIAZOLIDENODIONA "

INVENTORES: David Alan Clark, Steven Wayne Goldstein e Bernard Hulin.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

PCT de 08 de Março de 1988, sob o nº..
PCT/US88/00745.




Descrição referente à patente de invenção de PFIZER INC., norte-americana, industrial estabelecida em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, Estados Unidos da América, (inventores: David Alan Clark, Steven Wayne Goldstein e Bernard Hulin, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA TIAZOLIDENODIONA".

Descrição


A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de certos compostos com a fórmula (I), apresentada a seguir, úteis como agentes hipoglicêmicos e hipocolesterolêmicos, referindo-se ainda a sua utilização e composições farmacêuticas que os contêm.

Apesar da descoberta há anos da insulina e do seu bastante elevado uso posterior no tratamento de diabetes, e a descoberta posterior e utilização de sulfonilureias (por exemplo clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida) e biguanidos (por exemplo fenformin) como agentes hipoglicêmicos orais, o tratamento de diabetes permanece pouco satisfatório. A utilização da insulina, necessária em cerca de 10% dos pacientes diabéticos em que os agentes hipoglicêmicos sintéticos não são eficazes (diabetes do Tipo I, diabetes mellitus dependente da insulina), requer doses diárias múltiplas, geralmente por



auto-injecção. A determinação da dosagem adequada de insulina requer frequentes estimativas do açúcar na urina ou no sangue. A administração de uma dose excessiva de insulina causa a hipoglicemia, com efeitos que variam desde ligeiras anormalidades na glicose sanguínea ou coma, ou mesmo morte. O tratamento da diabetes mellitus não dependente de insulina (diabetes do Tipo II) consiste geralmente numa combinação de dieta, exercício, agentes orais, por exemplo, sulfonilureias, e nos casos mais severos, de insulina. Contudo, os hipoglicêmicos clinicamente disponíveis são arrastados infelizmente com outras manifestações tóxicas que limitam a sua utilização. Em qualquer caso, quando um destes agentes pode falhar num caso individual, o outro pode ter sucesso. É claramente evidente uma necessidade de agentes hipoglicêmicos, que possam ser menos tóxicos ou que tenham sucesso quando os outros falham.

Além disso, sabe-se que a aterosclerose, uma doença das artérias, é a causa principal de morte nos Estados Unidos e na Europa Ocidental. A sequência patológica que conduz à aterosclerose e a doença cardíaca oclusiva foi descrita em detalhe por Ross and Glomset no New England Journal of Medicine 295, 369-377 (1976). A fase inicial nesta sequência é a formação de "glóbulos de gorduras" nas artérias carótidas, coronárias e cerebrais e na aorta. Estas lesões são de cor amarela devido à presença de depósitos de lípidos encontrados principalmente dentro das células do músculo macio e em macrofagos na camada interna das artérias e da aorta. O colesterol e o éster colesterílico constituem a maior parte deste lípido. Além disso, pensa-se que a maior parte do colesterol encontrado nos glóbulos de gordura resultam da absorção do plasma. Estes glóbulos de gordura, por sua vez, dão origem ao desenvolvimento da "placa fibrosa" que consiste em células de músculo macio intimamente acumuladas contendo lípidos e que são rodeadas por lípido extra celular, colágeno elastina e proteoglicanos. As células e a matriz formam uma cobertura fibrosa que cobre um depósito mais profundo de resíduos celulares e de mais lípido extracelular. O lípido é principalmente colesterol livre e esterificado. A placa fibrosa forma-se lentamente, e é natural que com o tempo se torne calcificada e necrótica, avançando para "lesão complicada" que é responsá



vel pela oclusão arterial e a tendência para a trombose mural e espasmos musculares arteriais que caracterizam a arteriosclerose avançada.

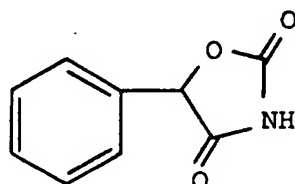
A evidência epidemiológica estabelece firmemente que a hiperlipidemia é um factor de risco primário na causa das doenças cardiovasculares (DCV) devidas a aterosclerose. Recentemente, os especialistas médicos voltaram a colocar ênfase no abaixamento dos teores de colesterol no plasma, e em particular do colesterol de lipoproteína de baixa densidade, como fase essencial na prevenção das DCV. Sabe-se actualmente que os limites superiores de "normal" são significativamente mais baixos do que até aqui se pensava. Como resultado, largos sectores das populações ocidentais perceberam agora que há um elevado risco para o desenvolvimento ou produção de DCV devido a esse factor. Os indivíduos que possuem factor de risco independentes para além da hiperlipidemia estão num risco particularmente elevado. Esses factores de risco independentes incluem a intolerância à glicose, hipertensão por hipertrofia ventricular esquerda, e serem do sexo masculino. A doença cardiovascular é especialmente importante nos indivíduos diabéticos, pelo menos em parte devido à existência de factores de risco independentes e múltiplos. O tratamento com sucesso da hiperlipidemia na população em geral e nos indivíduos diabéticos em particular, é assim de importância médica excepcional.

O primeiro passo nos regimes terapêuticos recomendados para a hiperlipidemia é a intervenção dietética. Embora a dieta isoladamente produza uma resposta adequada em alguns indivíduos, muitos permanecem com elevado risco e devem ser tratados adicionalmente por meios farmacológicos. Os novos medicamentos para o tratamento da hiperlipidemia são, portanto, de grande benefício potencial para grande número de pessoas com elevado risco desenvolverem DCV. Além disso, o tratamento com sucesso da hiperlipidemia e da hiperglicemia associada com a fase diabética com um único agente terapêutico é particularmente desejável.

Para além dos agentes hipoglicêmicos acima citados, têm sido referidos vários compostos como possuindo este tipo de actividade, como revisto por Blank /Burger's Me-

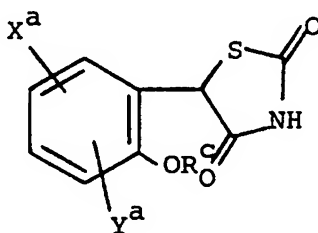
dicinal Chemistry, Fourth Edition, Part II, John Wiley and Sons, N.Y. (1979), pp. 1057-1080/.

Schnur, Patente U.S. 4 367 234 refere oxazolidinodionas hipoglicêmicas com a fórmula



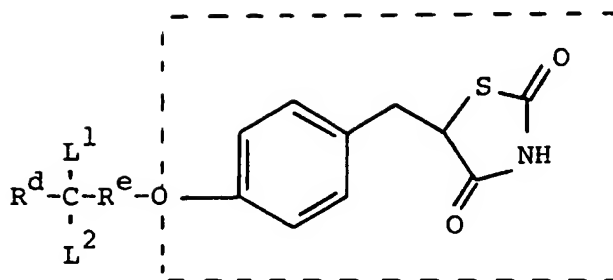
na qual o anel fenílico é geralmente mono- ou multi- substituído nas posições orto/meta. Notavelmente, com a excepção do análogo 4-fluorofenilo, os derivados para- substituídos são ou inactivos ou possuem um baixo nível de actividade hipoglicêmica. Schnur, Patente U.S. 4 332 952 e 4 342 771 refere ainda vários agentes hipoglicêmicos de oxazolidinodiona semelhantes que são alternativamente substituídos na posição-5 com um grupo heterocíclico. Estes incluem certos derivados de furano, tifeno, pirrole e piridina.

Schnur, Patente U.S. 4 617 312 refere tiazolidinodionas hipoglicêmicas com a fórmula



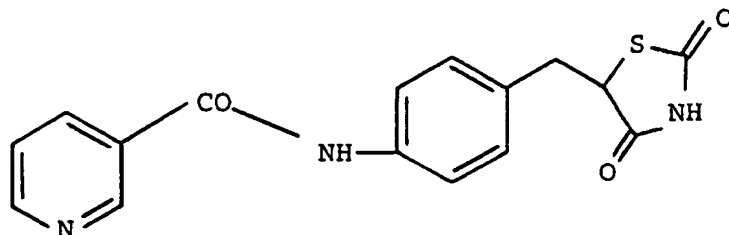
na qual R^C é alquilo inferior, X^a é F, Cl ou Br, e Y^a é hidrogênio, cloro, alquilo inferior ou alcoxi inferior. Nomeadamente, os compostos requerem uma orto-substituição com um grupo alcoxi, e a para-substituição é limitada ao hidrogênio ou halogênio.

Kawamatsu et al., Patente U.S. 4 340 605, refere compostos hipoglicêmicos com a fórmula



na qual R^e é uma ligação ou um alquilenos inferior e quando R^d é um grupo heterocíclico com cinco- ou seis-membros opcionalmente substituído incluindo um ou dois hetero-átomos escolhidos de entre N, O e S, L^1 e L^2 podem cada um ser definidos como hidrogênio. Com base na falta de triglicéridos hipoglicêmicos e do plasma o abaixamento da actividade de certos análogos não-éter, foi sugerido que a parte assinalada na janela da figura de cima da forma estrutural, incluindo o oxigênio do éter, representa uma característica essencial para a actividade útil nesta série de compostos, Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. Japan, Vol. 30, pp. 3580-3600 (1982).

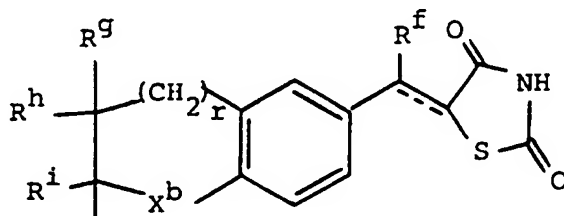
Sohda et al. também descreve o composto com a fórmula



como tendo um fraco abaixamento da actividade hipoglicêmica e de triglicéridos do plasma.

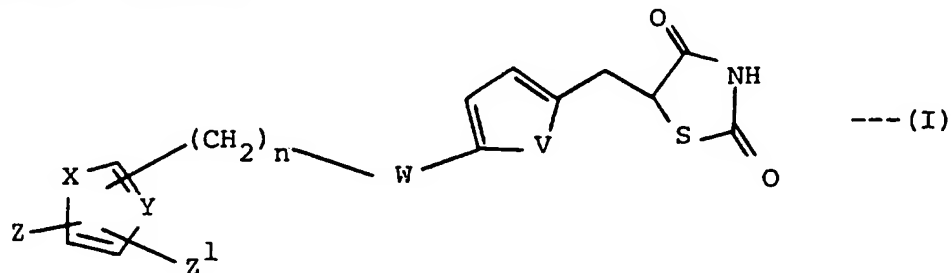
Eggler et al., Patente U.S.

4 703 052, refere tiazolidinodionas hipoglicêmicas com a fórmula



na qual a linha tracejada representa uma ligação opcional, R^f é H, metilo ou etilo, X^b é O, S, SO, SO_2 , CH_2 , CO, CHOH ou NR^k , R^k é H ou um grupo acilo e as várias descrições de R^g , R^h , R^i e R^j incluem R^g , R^h e R^i como hidrogênio ou metilo e R^j como fenilo, benzilo, fenetilo ou estirilo opcionalmente substituído.

A presente invenção refere-se a compostos com a fórmula



na qual a linha tracejada representa uma ligação ou não ligação;

V é $-CH=CH-$, $-N=CH-$, $-CH=N$, S, O ou NR;

W é S, SO, SO_2 , SO_2NR^1 , NR^1SO_2 , $CONR^1$ ou NR^1CO ;

X é S, O, NR^2 , $-CH=N-$ ou $-N=CH$;

Y é CH ou N;

Z é hidrogênio, alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), fenilo, piridilo, furilo, tienilo ou fenilo mono- ou dissustituído com os mesmos ou diferentes grupos que são alquilo (C_1-C_3), tri-fluorometilo, alcoxi (C_1-C_3), fluoro, cloro ou bromo;

Z^1 é hidrogênio ou alquilo (C_1-C_3);

R, R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio ou alquilo (C_1-C_4); e

n é 1, 2 ou 3;

e aos seus sais catiônicos farmacêuticamente aceitáveis quando os compostos contêm um azoto básico.

Com base no seu nível de actividade e facilidade de preparação os compostos preferidos são aqueles em que a linha a tracejado não representa uma ligação, particularmente aqueles em que V é $-CH=CH-$, n é 1 ou 2, W é NR^1CO , $CONR^1$, S ou SO_2 ; e X é O e Y é N formando um grupo 4-oxazolilo; mais particularmente quando Z é 2-fenilo e Z^1 é 5-metilo.

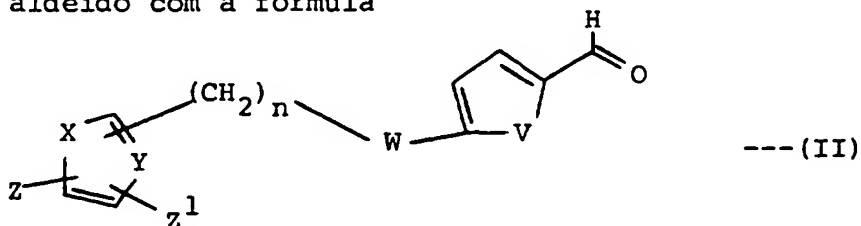
A expressão "sais catiônicos farmacêuticamente aceitáveis" pretende definir mas não limitar os sais como por exemplo os sais de metais alcalinos, (por exemplo de sô

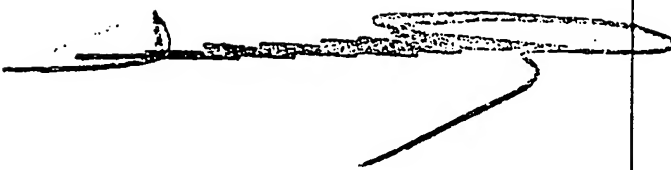
dio e de potássio), sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo de cálcio e de magnésio), sais de alumínio, sais de amônio, e sais obtidos com aminas orgânicas como por exemplo benzatina (N,N'-dibenziletilenodiamina), colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-benzilfenetilamina) dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroxi-1,3-propanodiol) e procaina. Um sal especialmente preferido é o sal de sódio.

A expressão "sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis" pretende definir mas não limitar os sais como cloridrato, bromidrato, sulfato, hidrogenossulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanossulfonato (mesilato) e p-toluenossulfonato (tosilato).

Também englobadas na presente invenção estão as composições farmacêuticas para utilização no tratamento de um mamífero hiperglicêmico ou de um mamífero hipercolesterolêmico que compreende uma quantidade redutora da glicose do sangue ou de uma quantidade redutora de colesterol do sangue de um composto com a fórmula (I), e de um veículo farmacêuticamente aceitável. A invenção compreende ainda um processo para reduzir a glicose do sangue num mamífero hiperglicêmico que compreende administrar-se a esse mamífero uma quantidade eficaz redutora da glicose do sangue de um composto com a fórmula (I) e um método para reduzir o colesterol do sangue num mamífero hipercolesterolêmico que compreende administrar-se ao referido mamífero uma quantidade redutora do colesterol do sangue de um composto com a fórmula (I).

Os compostos com a fórmula (I) da presente invenção são facilmente preparados. Mais geralmente, os compostos com a fórmula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação são preparados por reacção da tiazolidino-2,4-diona com um aldeído com a fórmula






na qual V, W, X, Y, Z, Z¹ e n são como acima definidos. Nesta fase, aquecem-se os reagentes na presença de um excesso de uma base fraca para se obter a olefina com a fórmula (I) em que a linha tracejada representa uma ligação. Geralmente utiliza-se um excesso de 10-50% molar de um dos dois reagentes, de modo a forçar a reacção até à sua totalização dentro de um período razoável de tempo. No presente caso, prefere-se geralmente utilizar a tiazolidino-2,4-diona facilmente disponível, em excesso. Num processo preferido o aldeído com a fórmula (II) e a tiazolidinodiona são acoplados na presença de uma quantidade catalítica de uma amina secundária, preferivelmente pirrolidina ou piperidina, geralmente cerca de 0,05 a 0,20 equivalentes molares, num solvente inerte na reacção como por exemplo um álcool inferior (por exemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol). A temperatura não é especialmente crítica, mas será geralmente acima da temperatura ambiente para efectuar uma totalização razoavelmente rápida da reacção, mas inferior a 100° C para minimizar possíveis reacções secundárias. A temperatura de refluxo do álcool inferior é particularmente conveniente.

Tal como aqui utilizado e noutras partes da descrição, a expressão "solvente inerte na reacção" refere-se a um solvente que não interacciona com os materiais de partida, reagentes, intermediários ou produtos de modo que afecte negativamente o rendimento do produto pretendido.

Num processo alternativo o aldeído com a fórmula (II) e a tiazolidino-2,4-diona são intimamente misturados com um excesso molar, preferivelmente um excesso 2-4 vezes molar de acetato de sódio anidro e a mistura é aquecida a uma temperatura suficientemente elevada para se dar a fusão, geralmente cerca de 140-170° C, temperatura a que a reacção está substancialmente completa entre cerca de 5 e 60 minutos. A olefina pretendida com a fórmula (I) em que a linha tracejada representa uma ligação é em seguida isolada, por exemplo, misturando com água e filtrando, para se obter o produto bruto, que é purificado, se desejado, por exemplo por cristalização ou por processos cromatográficos convencionais.


Os produtos olefínicos resultantes são agentes hipoglicémicos activos, mas também servem como inter



mediários para a preparação dos compostos reduzidos corresponden-
tes com a fórmula (I) em que a linha a tracejado não representa
ligação. Embora a redução das olefinas acima referidas possa ser
efectuada utilizando vários agentes redutores que são conhecidos
como reduzindo as duplas reduções carbono-carbono, os processos
preferidos utilizam hidrogénio na presença de um catalisador de
metal nobre, amálgama de sódio em metanol, ou zinco em ácido acé-
tico.

Quando a fase de redução é efectuada
utilizando hidrogénio na presença de um catalisador de metal no-
bre, um método conveniente para efectuar esta transformação é
agitar a solução do composto olefínico com a fórmula (I) em que
a linha a tracejado represente uma ligação num solvente inerte
na reacção numa atmosfera de hidrogénio, ou de hidrogénio mistu-
rado com um diluente inerte como por exemplo azoto, na presença
de um catalisador de hidrogenação de metal nobre. Os solventes
adequados para esta reacção são aqueles que dissolvem substanci-
almente o composto de partida mas que não sofrem eles próprios
hidrogenação ou hidrogenólise. Exemplos desses solventes incluem
éteres como por exemplo éter dietílico, tetrahidrofurano, diox-
ano e 1,2-dimetoxietano; amidas de baixo peso molecular como por
exemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida e N-metilpir-
rolidona; e ácidos carboxílicos de alquilo inferior como por exem-
plo ácido fórmico, acético, propiônico e isobutírico. São espe-
cialmente preferidos solventes como o tetrahidrofurano e ácido
acético. A hidrogenação é particularmente preferida quando W é
diferente de S ou SO.

A introdução do hidrogénio gasoso no
meio reaccional é habitualmente conseguida efectuando a reacção
num vaso fechado, contendo o composto olefínico, solvente, cata-
lisador e hidrogénio. A pressão dentro do vaso da reacção pode
variar entre cerca de 1 a cerca de 100 kg/cm². A gama de pressões
preferida, quando a atmosfera no interior do reactor é substanci-
almente hidrogénio puro, é de cerca de 2 a cerca de 5 kg/cm². A
hidrogenação é geralmente efectuada a uma temperatura de entre
cerca de 0° C e cerca de 60° C, e é preferivelmente de cerca de
25° C a cerca de 50° C. Utilizando os valores de temperatura e



pressão preferidos, a hidrogenação tem geralmente lugar nalgumas horas, por exemplo entre cerca de 2 horas e cerca de 20 horas. O catalisador de metal nobre preferido utilizado nesta reacção de hidrogenação é do tipo dos agentes conhecidos para este tipo de transformação, por exemplo, paládio, platina e ródio. Prefere-se um catalisador de paládio dado que esses catalisadores não são facilmente envenenados com enxofre. O catalisador está habitualmente presente numa quantidade entre cerca de 0,01 a cerca de 25% em peso, preferivelmente entre cerca de 0,1 a cerca de 10% em peso, com base no composto olefínico. É muitas vezes conveniente fazer uma suspensão do catalisador num suporte inerte; um catalisador particularmente conveniente é paládio suspenso num suporte inerte como por exemplo carbono.

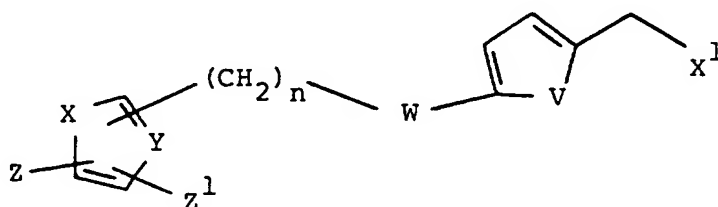
Quando a hidrogenação da dupla ligação de metileno está substancialmente completa, o produto pretendido com a fórmula (I) em que a linha tracejada não é uma ligação é em seguida isolado por processos convencionais, por exemplo recupera-se o catalisador por filtração, evapora-se o solvente e purifica-se o produto, se desejado, por processos bem conhecidos como por exemplo cristalização ou cromatografia.

Um processo alternativo para a redução dos compostos olefínicos com a fórmula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação é a redução convencional com a amálgama de sódio em metanol, geralmente a ou próximo da temperatura ambiente; ou pó de zinco em ácido acético, habitualmente a uma temperatura elevada, convenientemente à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Ambos os processos, que são preferidos quando W é S, são a seguir exemplificados.


Os compostos em que W é SO ou SO₂ são alternativamente (e preferivelmente quando W é SO) obtidos por oxidação adequada dos compostos correspondentes em que W é S. Quando se pretende um sulfóxido, o sulfureto é de preferência oxidado com pelo menos uma equivalente molar (geralmente um excesso de 2 a 3 vezes molar) de periodato de sódio num solvente inerte na reacção como por exemplo metanol aquoso, geralmente à temperatura ambiente ou inferior de modo a evitar a sobreoxidação. Alternativamente, pode utilizar-se uma quantidade próxima de um

equivalente molar do ácido m-cloroperbenzôico para este fim, num solvente inerte na reacção como por exemplo o cloreto de metileno ou tolueno, geralmente a uma temperatura baixa como -10 a 10°C. Quando se pretende a sulfona, um oxidante conveniente é de pelo menos de dois equivalentes molares do referido ácido m-cloroperbenzôico, de resto nos mesmos solventes e nas mesmas condições moderadas especificadas na frase anterior. Contudo, um oxidante menos caro para a formação da sulfona é H₂O₂, em excesso num solvente inerte na reacção como por exemplo o ácido acético.

Quando se pretende um composto saturado com a fórmula (I) em que a linha a tracejado não representa ligação, uma via sintética alternativa é fazer reagir uma tiazolidino-2,4-diona com um composto com a fórmula



na qual V, W, X, Y, Z, Z¹ e n são como acima definidos, e X¹ é um agente substituível nucleófilo, como por exemplo, cloreto, brometo, iodeto ou mesilato. Estes reagentes são geralmente utilizados em quantidades substancialmente equimolares, embora seja preferido 10/25% de excesso de tiazolidino-2,4-diona facilmente disponível para finalizar a reacção dentro de um período razoável de tempo. A reacção é efectuada na presença de um solvente inerte na reacção, como tetrahydrofurano, com a tiazolidino-2,4-diona pré-reagida com dois equivalentes molares de uma base forte como por exemplo butillítio de modo a pré-formar o dianião. A formação de sal é geralmente efectuada a temperatura reduzida (por exemplo a -50 a -80°C); misturam-se os reagentes a uma temperatura intermédia e efectua-se a reacção até ao fim a uma temperatura elevada (por exemplo à temperatura de refluxo da mistura reaccional). É evidente para o especialista que este processo será preferido apenas quando não existirem outros grupos reactivos (por exemplo, NH) presentes no composto com a fórmula (III). Assim, quando V é NH, esse grupo estará geralmente na forma pro-



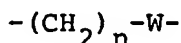
tegida, por exemplo, como um grupo N-benzilo que é posteriormente removido por condições de hidrogenólise convencionais como por exemplo as acima descritas.

Os sais catiônicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são facilmente preparados fazendo reagir as formas ácidas com uma base adequada, geralmente um equivalente, num co-solvente. As bases típicas são o hidróxido de sódio, metóxido de sódio, etóxido de sódio, hidreto de sódio, metóxido de potássio, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, benzatina, colina, dietanolamina, piperazina e trometamina. O sal é isolado por concentração à secura ou por adição de um não-solvente. Em muitos casos, os sais são preferivelmente preparados misturando uma solução do ácido com uma solução dum sal diferente do catião (etilhexanoato de potássio ou sódio, oleato de magnésio), utilizando um solvente (por exemplo, acetato de etilo) a partir da qual se podem isolar os precipitados dos sais catiônicos pretendidos, ou podem ser isolados por concentração e/ou adição de um não-solvente.

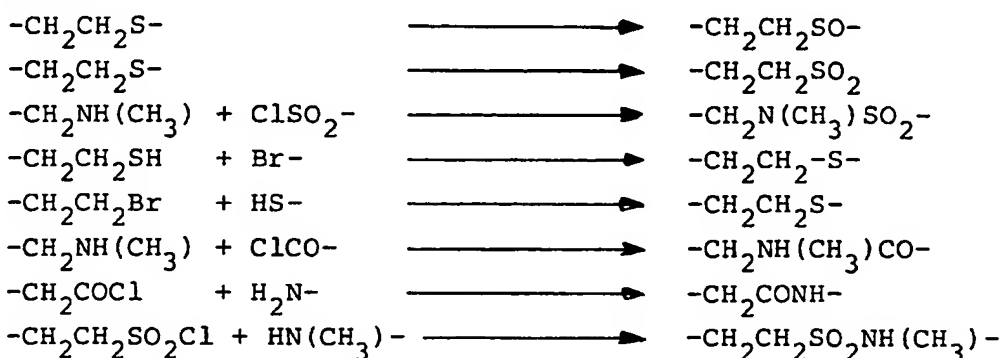
Os sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção são facilmente preparados fazendo reagir as formas de base com o ácido adequado. Quando o sal é um ácido monobásico (por exemplo, cloridrato, bromidrato, p-toluenossulfonato, acetato), a forma de hidrogênio de um ácido dibásico (por exemplo, hidrogenossulfato, succinato) ou a forma de dihidrogênio de um ácido tribásico (por exemplo, o dihidrogenofosfato, o citrato), com pelo menos um equivalente molar e habitualmente um excesso molar do ácido. Contudo quando se pretendem sais como sulfato, hemissuccinato, hidrogenofosfato ou equivalentes de fosfato, os equivalentes químicos e adequados e exactos serão geralmente utilizados. A base livre e o ácido livre são habitualmente combinados numa forma co-solvente a partir da qual precipita o sal, ou podem ser isolados por concentração e/ou adição de um não-solvente.

A tiazolidino-2,4-diona está comercialmente disponível. Os aldeídos com a fórmula (II) são preparados por vários processos convencionais, por exemplo, por oxidação moderada do álcool primário correspondente com reagentes co-

mo dióxido de manganês em condições conhecidas para produzir aldeídos a partir de álcoois primários, e a reacção dos brometos de aralquilo correspondentes com n-butil lítio seguido por N,N-dimetilformamida entre -80° C e -70° C, reacção de um benzaldeído 4-substituído adequado (ou tiofeno ou análogo de piridina correspondente) com um derivado heterocíclico adequadamente substituído de modo a ligar-se o grupo:



Por exemplo, com o grupo aldeído opcionalmente na forma protegida ou na forma de um precursor de aldeído.



Os halogenetos/mesilatos com a fórmula (III) estão também disponíveis por processos convencionais, como por exemplo por acção de um reagente adequado (por exemplo, $PBr_3 - CH_3SO_2Cl$ no álcool correspondente), halogenação de um derivado de metilo correspondente, etc..

Será ainda evidente para os especialistas que a síntese de um composto com a fórmula (I) pode ser variada pelo acoplamento de um precursor de aldeído (ou mesilato/halogeneto) com tiazolidino-2,4-diona, com a finalização da cadeia lateral como fase última por um dos processos sintéticos para os aldeídos com a fórmula (II) que são acima ilustrados.

Estes compostos com a fórmula (I) são facilmente adaptados a utilização clínica como agentes hipoglicêmicos ou hipocolesterolêmicos. A actividade requerida para o uso clínico anterior é definida pelo ensaio ou efeito hipoglicêmico em ratos ob/ob pelo seguinte procedimento:

Guardam-se cinco ratos de cinco a

seis semanas de idade C57 BL/6J-ob/ob (obtidos de Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) com cinco por caixa em condições de tratamento de animais convencionais. Passado um período de uma semana de aclimação, pesaram-se os animais e recolheram-se 25 microlitros de sangue através de uma sangria ocular antes de qualquer tratamento. A amostra sanguínea foi imediatamente diluída 1:5 com solução salina contendo 2,5 mg/ml de fluoreto de sódio e 2% de heparina de sódio, e mantida em gelo para análise de metabólitos. Em seguida os animais foram doseados diariamente durante cinco dias com medicamento (5-50 mg/kg), um controlo positivo com ciglitazona (50 mg/kg); Patente U.S. 4 467 902; Sohda et al. Chem. Pharm. Bull., vol. 32, pp. 4460-4465, 1984), ou veículo. Todos os medicamentos foram administrados num veículo consistindo em 0,25% p/v de metil celulose. No dia 5, pesaram-se de novo os animais e sangraram-se (através da via ocular) para determinação dos níveis de metabólitos do sangue. Centrifugaram-se as amostras recentemente colhidas durante dois minutos a 10 000 xg à temperatura ambiente. Analisou-se o sobrenadante para a determinação da glicose, por exemplo, pelo processo ABA 200 Bichromatic AnalyzerTM, utilizando o sistema* reagente UV de glicose A-gentTM (método da hexoquinase) utilizando padrões de 20, 60 e 100 mg/dl. Calculou-se em seguida a glicose do plasma pela equação,
Glicose do plasma (mg/dl) = Valor da amostra x 5 x 1,67 = 8,35 x
x valor da amostra
em que 5 é o factor de diluição e 1,67 é o ajustamento hematocritico do plasma (assumindo o valor hematocritico de 40%). TMA é uma marca registada de Abbott Laboratories, Diagnostics Division, 820 Mission Street, So. Pasadena, CA 91030.

* A é uma modificação do processo de Richterich and Dawalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101, 860 (1971).

Os animais doseados com o veículo mantêm os níveis de glicose hiperglicémica essencialmente não alterados (por exemplo 250 mg/dl), enquanto os animais de controlo positivos têm valores reduzidos de glicose (por exemplo, 130 mg/dl). Os compostos de ensaio são referidos em termos de % de normalização de glicose. Por exemplo, um teor de glicose que é o




mesmo do controlo positivo é referido como o de 100%.

Os estudos como os a seguir descritos demonstram que os compostos com a fórmula (I) efectuam a redução dos teores de colesterol do soro em mamíferos.

Utilizam-se ratos fêmeas (da estirpe C57Br/cd J), obtidos de Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine, com a idade de 8-12 semanas, com aclimação de 2-4 semanas com acesso livre a água e a comida convencional de laboratório. Dividem-se os animais ao acaso em três grupos de 6-7 animais. Todos os grupos são submetidos a uma dieta contendo 0,75% de colesterol, 31% de sacarose, 15,5% de amido, 20% de caseína, 17% de celulose 4,5% de óleo de milho, 5% óleo de coco, 0,25% de ácido cítrico, 4% de sais e 2% de vitamina, e permite-se a alimentação à vontade durante 18 dias, e doseiam-se diariamente às 9-11 horas da manhã para os últimos cinco dias por administração oral, o grupo de controlo com 5 ml/kg de veículo (0,1% de metil celulose aquosa) e os grupos de ensaio com o composto em estudo numa gama de doses de 0,1-20 mg/kg/dia no veículo. Passado o quarto dia de dosagem, os animais são submetidos a jejum durante a noite, começando às cinco horas da tarde. Na manhã seguinte administra-se uma quinta e final dose aos grupos de ensaio e, passadas três horas, os animais são sacrificados por decapitação. Recolhe-se o sangue do tronco do corpo e deixa-se coagular, e ensaia-se automaticamente o soro, utilizando um analisador automático de Abbott VP, para a determinação do colesterol HDL, colesterol LDL e VLDL, e colesterol total. Com base no valor dos níveis de colesterol LDL + VLDL, os níveis de colesterol total ou na proporção de LDL + VLDL/HDL, os compostos da presente invenção apresentam geralmente resultados favoráveis na diminuição dos níveis de colesterol.

Estes compostos com a fórmula (I) são clinicamente administrados a mamíferos, incluindo o homem, através da via oral ou parentérica. Prefere-se a administração por via oral, sendo mais conveniente e evitando a dor possível e a irritação por injeção. Contudo, em circunstâncias em que o paciente não possa engolir o medicamento, ou seja difícil a absorção por administração oral, como por exemplo por doença ou outra anor



malidade é essencial que o medicamento seja administrado parente-
ricamente. Em qualquer das vias, a dosagem está na gama de cerca
de 0,10 a cerca de 50 mg/kg de peso corpóreo do paciente por dia,
preferivelmente cerca de 0,10 a cerca de 10 mg/kg de peso corpó-
reo por dia administrado uma vez ou com dose dividida. Contudo,
a dosagem óptima para o indivíduo a tratar será determinada pela
pessoa responsável pelo tratamento, sendo geralmente administra-
das doses mais pequenas no início e efectuando-se em seguida in-
crementos para determinar a dose mais adequada. Esta variará de
acordo com o composto particular utilizado e com o paciente a
tratar.

Os compostos podem ser utilizados em
preparações farmacêuticas contendo o composto, ou num seu sal de
ácido farmaceuticamente aceitável, em combinação com um veículo
ou diluente farmaceuticamente aceitável. Os veículos farmaceuti-
camente aceitáveis adequados incluem cargas sólidas inertes ou
diluente e soluções aquosas ou orgânicas estéreis. O composto
activo estará presente noutras composições farmacêuticas em quan-
tidades suficientes para conferirem a gama de dosagem acima des-
crita. Assim, para administração oral os compostos podem ser com-
binados com um veículo líquido ou sólido adequado ou um diluente
para formarem cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções, sus-
pensões e produtos semelhantes. As composições farmacêuticas po-
dem, se desejado, conter componentes adicionais como por exemplo
aromatizantes, edulcorantes excipientes e produtos semelhantes.
Para administração parentérica os compostos podem ser combinados
com meios aquosos ou orgânicos estéreis para formarem soluções
ou suspensões injectáveis. Por exemplo, podem utilizar-se solu-
ções em óleo de sésamo ou óleo de amendoim, soluções aquosas de
propileno glicol e produtos semelhantes, bem como soluções aquo-
sas de sais solúveis em água farmaceuticamente aceitáveis destes
compostos. As soluções injectáveis preparadas deste processo po-
dem ser administradas intravenosamente, intraperitonalmente,
subcutaneamente ou intramuscularmente, sendo a via intramuscular
a via parentérica preferida no caso do homem.

A presente invenção é ilustrada pe-
los seguintes Exemplos. Contudo, deve entender-se que a invenção

não é limitada aos detalhes dos exemplos específicos. A nomenclatura aqui utilizada é baseada em Rigaudy and Klesney, IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Ed., Pergamon Press, New York, 1979. As abreviaturas THF, DMF e DMSO referem-se a tetrahydrofurano, dimetilformamida e de dimetilo sulfóxido respectivamente.

EXEMPLO 1

N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil/benzenossulfonamida

Arrefeceu-se a 0° C cloreto de 4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil/benzenossulfonilo (1,62 g, 5,31 mmol) em 25 ml de CH₂Cl₂. Adicionou-se gota a gota N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/amino (1,0 g, 5,31 mmol) em 10 ml de CH₂Cl₂, seguido de diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,37 mmol) e agitou-se a mistura a 0° C durante 20 minutos, e em seguida à temperatura ambiente durante 18 horas. Diluiu-se a mistura reacional com 20 ml de CH₂Cl₂, lavou-se 3 x 25 ml de HCl 1N, 1 x 25 ml de NaHCO₃ a 5% e 2 x 25 ml de solução salina, secou-se (MgSO₄) e destilou-se para se obterem 1,9 g de sólidos. Estes últimos foram submetidos a cromatografia rápida em gel de sílica utilizando 3:40 de acetato de etilo:hexano como eluente para se obterem 0,34 g do produto do título purificado, pf 120-122° C.

Pelo mesmo processo, converteu-se N-etil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/amina (107 mg, 0,5 mmol) e cloreto de 4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil/benzoilo (133 mg, 1,0 mmol) em N-etil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil)-4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metilbenzamida purificada por trituração com CHCl₃ e hexano, 110 mg, pf 77-79° C.

EXEMPLO 2

N-metil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)-metil/benzonassulfonamida

Utilizando 1:19 CH₃OH:CHCl₃ como elu

ente, em alternativa ao processo do Exemplo precedente, converteu-se a N-metil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/amina (0,39 g, 1,93 mmol) no presente produto do título cromatografado 170 mg; tlc Rf 0,35 (1:19 CH₃OH:CHCl₃). Este último foi dissolvido (150 mg, 0,954 mmol) em 10 ml de metanol e adicionou-se NaOCH₃ (51,6 mg, 0,954 mmol). Após agitação durante 15 minutos, destilou-se a solução para se obter o sal de sódio do presente produto do título; pf 250° C (dec).

EXEMPLO 3

N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-ilideno)metil/benzamida

Misturaram-se bem o 4-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metilaminocarbonil/benzaldeído (0,880 g, 2,75 mmol), tiazolidino-2,4-diona (0,483 g, 4,12 mmol) e acetato de sódio (0,676 g, 8,24 mmol) e aqueceram-se a 140-145° C durante 45 minutos, e em seguida arrefeceram-se para a temperatura ambiente, trituraram-se os sólidos e agitaram-se com 50 ml de água durante 30 minutos e recuperaram-se 1,20 g do presente produto do título por filtração, pf 235-237° C (dec); tlc Rf 0,2 (3:1 acetato de etilo:hexano).

EXEMPLO 4

N-metil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-metil/4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-ilideno)metil/benzamida

Pelo processo do Exemplo precedente, com a excepção de se utilizar um tempo de aquecimento de 2 horas, converteu-se o 4-/(N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/metilaminocarbonil/benzaldeído (0,520 g, 1,56 mmol) em 0,61 g do presente produto do título; pf 95-98° C; tlc Rf 0,2 (3:1 acetato de etilo:hexano).

EXEMPLO 5



EXEMPLO 5

N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/7-4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil/benzamida

Hidrogenou-se o produto do título do Exemplo 3 (0,60 g, 1,43 mmol) numa mistura de 70 ml de THF e 50 ml de ácido acético com 1,0 g de catalisador resistente a enxofre a 10% de Pd/C num agitador de Paar a 345 hPa e à temperatura ambiente durante 1 hora. Recuperou-se o catalisador por filtração em terras de diatomáceas com lavagem por THF. Combinaram-se o filtrado e as águas de lavagem, destilaram-se para se obter um sólido gomoso, retomaram-se em CHCl_3 e CCl_4 suficiente para precipitar 0,35 g do presente produto do título, pf 49-53° C, tlc Rf 0,7 (3:1 acetato de etilo:hexano).

EXEMPLO 6


N-Metil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/7-4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil/benzamida

Hidrogenou-se o produto do título do Exemplo 4 (0,30 g, 0,69 mmol) em 80 ml de THF e 25 ml de ácido acético com 0,80 g de catalisador resistente a enxofre de 10% de Pd/C num agitador Paar a 345 hPa e à temperatura ambiente durante 2 horas. Recuperaram-se o catalisador e o produto bruto como no Exemplo anterior. Submeteu-se o produto bruto a cromatografia rápida em gel de sílica utilizando 3:1 acetato de etilo:hexano como eluente para se obterem 81 mg do presente produto do título, pf 75-78° C, tlc Rf 0,45 (3:1 acetato de etilo:hexano).

EXEMPLO 7

5-/(4-/(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)acetamido/7-benzil/7-tiazolidino-2,4-diona

Dissolveu-se o ácido 2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)acético (0,40 g, 1,8 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2 e arrefeceu-se para 0-5° C. Adicionou-se de cada vez, gota a gota, trietilamina (0,46 ml) e em seguida cloroformato de etilo (0,30



ml). Após agitação durante 15 minutos a 0° C para assegurar uma conversão completa do ácido para o intermediário de tipo anidrido misto, adicionou-se gota a gota uma solução de 5-(4-aminobenzil)tiazolidino-2,4-diona (0,71 g, 3,2 mmol; Chem. Pharm. Bull. Japan, v. 30, p. 3580, 1982) e 0,24 ml de trietilamina em 15 ml que se manteve a 0-5° C. A solução resultante foi em seguida agitada durante 18 h à temperatura ambiente, destilada do solvente e o resíduo distribuído entre 25 ml de HCl 2N e 25 ml de acetato de etilo. Extraíu-se a fase aquosa com 25 ml de mais acetato de etilo, e combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se em sequência com 1 x 30 ml de água, 1 x 30 ml de NaHCO₃ e 1 x 30 ml de NaCl saturados, secaram-se (Na₂SO₄) e em seguida destilou-se para se obterem 0,84 g de sólidos. Cromatografaram-se rapidamente os últimos com gel de sílica utilizando 1:2 de acetato de etilo: hexano como eluente para se obterem 0,23 g de produto do título impuro adequado para recromatografia e 0,20 g do produto do título purificado.

Pelo mesmo processo, converteu-se o derivado de N-metil benzilamina correspondente (210 mg, 0,88 mmol) no derivado N-metilo do produto do título, purificou-se por cromatografia em gel de sílica utilizando acetato de etilo como eluente, 160 mg, tlc Rf 0,35 (acetato de etilo).

Também pelo mesmo processo, converteu-se o derivado correspondente de N-etil benzilamina (1,0 g, 4,0 mmol) no derivado N-etilo do produto do título, purificou-se por cromatografia utilizando 2:3 acetato de etilo:hexano como eluente, 420 mg, tlc Rf 0,45 (acetato de etilo).

EXEMPLO 8

5-/4-/2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)etiltio/fenilmetileno/tiazolidino-2,4-diona

Utilizando uma temperatura de 170° C e um tempo de aquecimento de 0,5 horas, utilizou-se o Processo do Exemplo 3 para converter o 4-/2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etiltio/benzaldeído (0,235 g, 0,73 mmol) em 0,15 g do presente produto do título, tlc Rf 0,26 (1:39 CH₃OH:CH₂Cl₂).

EXEMPLO 9

5-/4-/2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)etiltio/benzil/tiazolidino-2,4-diona

Combinaram-se 1% de Na/Hg (2,60 g) e o produto do título do Exemplo anterior (0,15 g) em 15 ml de CH_3OH , agitou-se durante 4 horas à temperatura ambiente e decantou-se. Destilou-se o decantado, retomou-se o resíduo em 25 ml de água, acidificou-se a pH 2 com HCl 2N e extraiu-se com 3 x 20 ml de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram combinadas, secas (K_2CO_3) e destiladas para se obterem 81 mg do resíduo que foi filtrado em sílica gel utilizando 1:39 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ como eluente para se obterem 58 mg do composto do título deste Exemplo, tlc Rf 0,46 (1:39 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 0,6 (1:20 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

EXEMPLO 10

5-/4-/2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)etilsulfonil/benzil/oxazolidino-2,4-diona

Dissolveu-se o produto do título do Exemplo anterior (53 mg, 0,125 mmol) em 5 ml de CH_2Cl_2 e arrefeceu-se para 0°C. Adicionou-se em porções ácido m-cloroperbenzóico (58 mg, 0,275 mmol) num período de 0,5 horas a 0°C. Agitou-se em seguida a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente, diluiu-se com 10 ml de CH_2Cl_2 , lavou-se com 10 ml de NaHCO_3 a 5% e 10 ml de solução salina, secou-se (MgSO_4) e destilou-se para se obterem 27 mg do produto do título na forma de uma espuma branca; tlc Rf 0,50 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

EXEMPLO 11

5-/4-/2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)etilsulfonil/benzil/tiazolidino-2,4-diona

Dissolve-se o produto do título do Exemplo 9 (5,8 mmol) em metanol (125 ml) e adiciona-se a quantidade de sódio (17,4 mmol, 3,7 g) dissolvido em água (40 ml) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional durante 1 hora e em seguida concentra-se para 50 ml. Adiciona-se água (150 ml)

e extrai-se a solução com acetato de etilo (2 x 125 ml). Lavam-se as fases orgânicas com água (50 ml), NaCl saturado (50 ml), secam-se (NaSO_4) e remove-se o solvente em vazio para se obter o produto do presente título.

EXEMPLO 12

Sal de Sódio de 5-/4-/2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)etiltio/benzil/tiazolidino-2,4-diona

Dissolve-se o produto do título do Exemplo 9 (6,9 mmol), com aquecimento se necessário, em 75 ml de acetato de etilo. Adiciona-se 2-etilhexanoato de sódio (6,9 mmol, 1,1 g) em 10 ml de acetato de etilo. Após repouso durante a noite, recupera-se o produto do presente título por filtração.

EXEMPLO 13

5-/4-/N-Metil-2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)acetamido/benzil/tiazolidino-2,4-diona

Combinaram-se o ácido 5(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)acético (0,195 g, 0,90 mmol) e SOCl_2 (0,109 g, 0,90 mmol) em 0,67 ml de benzeno e aquece-se a temperatura próxima do refluxo durante 20 minutos para se obter uma solução transparente do cloreto de ácido correspondente. Arrefeceu-se a mistura, destilou-se o solvente e redestilou-se duas vezes em volumes de 10 ml de CCl_4 . Preparou-se uma suspensão do resíduo sólido resultante em 3 ml de benzeno e adicionou-se em porções a uma solução de 5-/4-(metilamino)benzil/tiazolidino-2,4-diona (0,21 g, 0,88 mmol) em 1,5 ml de piridina mantida a 0-5°C. Agitou-se a mistura durante 18 horas à temperatura ambiente, diluiu-se com 40 ml de água, acidificou-se com HCl 6N e extraiu-se com 2 x 40 ml de acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se em sequência com 1 x 20 ml de HCl 1N, 2 x 30 ml de H_2O e 1 x 30 ml de NaCl saturado, secou-se (Na_2SO_4), e destilou-se para se obterem 0,355 g de uma goma. Submeteu-se este último produto a cromatografia rápida em gel de sílica utilizando acetato de etilo como eluente para se obterem 0,160 g do produto do presen-

te título na forma de um sólido; tlc Rf 0,35 (acetato de etilo).

PREPARAÇÃO 1

2-(Hidroxiimino)-3-oxobutirato de etilo

Em atmosfera de azoto, uma solução de acetoacetato de etilo (286 ml, 292 g, 2,24 mol) dissolvido em 300 ml de ácido acético foi arrefecida para -10° C. Mantendo esta temperatura adicionou-se lentamente NaNO_2 (80 g, 2,61 mol) em 400 ml de água, e agitou-se em seguida a mistura durante 30 minutos a 0° C, altura em que se adicionou KCl (160 g, 2,15 mol) em 800 ml de água num período de 20 minutos, agitou-se a mistura durante mais 30 minutos a 0° C, e extraiu-se em seguida com 3 x 1L de éter. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se com 2 x 1L de água e 1 x 1L de solução salina, secaram-se (MgSO_4) e destilaram-se para se obterem 343,3 g (96%) do produto do título como um óleo; tlc Rf 0,3 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

PREPARAÇÃO 2


Cloridrato de 5-metil-2-feniloxazole-4-carboxilato-1-óxido de etilo

Dissolveu-se o produto do título da Preparação precedente (343 g, 2,16 mol) em 550 ml de ácido acético. Adicionou-se em seguida benzaldeído (285 ml, 297,5 g, 2,81 mol), arrefeceu-se a mistura para 0° C, e fez-se borbulhar HCl seco na mistura reaccional agitada a um caudal moderado durante 2 horas a 0° C. Diluiu-se a mistura com 3 volumes de éter e filtrou-se para se obterem 620 g (558 g, 90% numa base seca) de éter húmido do produto do título, que foi imediatamente engarrafado e armazenado num frigorífico; tlc Rf 0,45 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

PREPARAÇÃO 3

5-Metil-2-feniloxazole-4-carboxilato de etilo

Dissolveu-se o produto do título da



Preparação anterior (205 g, uma base seca, 0,723 mol) em 1L de etanol e 120 ml de metanol e hidrogenou-se num agitador de Paar com 14 g de 10% de Pd/C a 345 kPa e à temperatura ambiente durante 3 horas, altura em que a absorção de hidrogénio era completa. Recuperou-se o catalisador por filtração em terra de diatomáceas com lavagem com metanol. Combinaram-se o filtrado e as águas mães e destilou-se o conjunto para se obter o produto do presente título como óleo; tlc Rf 0,7 (1:19 CH₃OH:CHCl₃).

PREPARAÇÃO 4

5-Metil-2-feniloxazole-4-metanol

Preparou-se uma suspensão em atmosfera de azoto de LiAlH₄ 11,1 g, 0,293 mol) em 300 ml de éter e arrefeceu-se para 0º C. Adicionou-se à suspensão de hidreto num período de 30 minutos, em atmosfera de azoto, uma solução clarificada do produto do título da Preparação anterior (67,0 g, 0,29 mol) em 300 ml de éter mantendo a temperatura a 0-10º C. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente, e em seguida diluiu-se com 200 ml de THF, parou-se a reacção lentamente com 11,1 ml de água (evolução gasosa vigorosa), e em seguida com NaOH 1N (11,1 ml) e finalmente com 33 ml de mais água. Agitou-se a mistura durante 15 minutos, diluiu-se com 200 ml de mais THF, filtrou-se e eliminou-se o filtrado para se obterem 46 g (84%) do produto do presente título como um sólido; tlc Rf 0,4 (1:19 CH₃CH:CHCl₃).

PREPARAÇÃO 5

5-Metil-2-feniloxazole-4-carbaldeído

Adicionou-se dicromato de piridínio (C₆H₅N)₂.H₂Cr₂O₇, 120,8 g, 0,342 mol) a uma solução do produto do título da Preparação anterior (20,4 g, 0,106 mol) em 500 ml de CH₂Cl₂ e fez-se a suspensão agitar durante 7 horas, diluiu-se com 1 litro de éter, filtrou-se com terra de diatomáceas, e destilou-se o solvente do filtrado para se obterem 14,1 g (70%) do produ

to do presente título; tlc Rf 0,75 (3:1 acetato de etilo:hexano).

PREPARAÇÃO 6

Azida de (5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metilo

Adicionou-se, em atmosfera de azoto, a uma solução agitada do composto do título da Preparação 4 (10,0 g, 0,053 mol) em sequência trifenilfosfina (18,0 g, 0,069 mol), NaN_3 (10,3 g, 0,159 mol) e CCl_4 (15,3 ml, 0,159 mol). A mistura, que foi inicialmente sujeita a uma reacção moderadamente exotérmica, foi agitada durante 1 hora, e em seguida deitada em 400 ml de água e extraída com 2 x 300 ml de éter. Combinaram-se as fases orgânicas, extraíram-se com 2 x 300 ml de água e 1 x 300 ml de solução salina, secaram-se (MgSO_4), destilaram-se, e submeteu-se a cromatografia rápida o resíduo sólido pegajoso em gel de sílica utilizando 4:1 hexano:acetato de etilo como eluente para se obterem 7,77 g (68%) do produto do presente título com um óleo que cristalizou em repouso; tlc Rf 0,8 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

PREPARAÇÃO 7

N-/(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)metil/amina

Arrefeceu-se para -5°C , em atmosfera de azoto, uma suspensão agitada de LiAlH_4 (0,96 g, 0,025 mol) em 75 ml de éter, adicionou-se o produto do título da Preparação anterior (3,05 g, 0,014 mol) em 40 ml de éter num período de 15 minutos. Deixou-se a mistura aquecer, e em seguida aqueceu-se sob refluxo durante 3 horas, arrefeceu-se para 0°C , e diluiu-se com 3 ml de Na_2SO_4 saturado. Filtrou-se a suspensão resultante com éter e lavou-se com THF. Combinaram-se o filtrado e as águas mães, secaram-se (MgSO_4) e destilou-se para se obterem 2,2 g (82%) do produto do presente título como um óleo; tlc Rf 0,0 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

PREPARAÇÃO 8



PREPARAÇÃO 8

N-Metil-N-/(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)metilamina

Combinou-se o produto do título da Preparação 5 (2,0 g, 10,7 mmol) com MgSO_4 (2 g) em 50 ml de éter, arrefeceu-se para 0° C e separou-se a mistura com metilamina gasosa. Agitou-se a mistura durante 15 minutos a 0° C, e em seguida à temperatura ambiente durante 3 horas, filtrou-se em terra de diatomáceas e lavou-se com éter, e destilaram-se o filtrado combinado e as águas mães para se obter a imina intermediária como um óleo. Todo este óleo foi retomado em 50 ml de CH_3OH e arrefecido para 0° C. Adicionou-se NaBH_4 (2,2 g, 0,058 mmol) e agitou-se a mistura a 0° C durante 15 minutos, e em seguida à temperatura ambiente durante 18 horas. Diluiu-se a mistura com 2 volumes de água e extraiu-se com 2 x 150 ml de acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se com 2 x 150 ml de água e 1 x 150 ml de solução salina, e destilaram-se para se obterem 1,54 g (46%) do produto do presente título como óleo; tlc Rf 0,0 (1:19 $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3$).

PREPARAÇÃO 9


5-(Fenilmetileno)tiazolidino-2,4-diona

Aqueceram-se sob refluxo benzaldeído (0,78 mol, 82,8 g) e 2,4-tiazolidinodiona (0,85 mol, 100 g) numa mistura de piridina (215 ml) e dimetilformamida (400 ml) durante 18 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para 55° C, diluiu-se com hexano (360 ml) e água (900 ml), e agitou-se durante 1 hora, após arrefecimento para a temperatura ambiente. Recolheu-se o produto para se obterem 175 g do produto do título como pasta amarela sólida; pf 246-248° C.

PREPARAÇÃO 10

5-(Benzil)tiazolidino-2,4-diona

• Hidrogenou-se o produto do título da
• Preparação anterior (0,12 mol, 25 g) num agitador Paar a 345 kPa


durante 18 horas à temperatura ambiente utilizando 10% de Pd/C (25 g de 50% em peso de água) em tetrahidrofurano (750 ml) e ácido acético (250 ml). Removeu-se o catalisador por filtração e removeu-se o solvente em vazio. Recristalizou-se o produto bruto de etanol:água (1:2) para se obterem 15,4 g de cristais cinzentos pálidos; pf 101-103° C.

Análise calculada para $C_{10}H_9O_2NS$:

C, 57.95; H, 4.38; N, 6.76%.

Determinada : C, 57.95; H, 4.30; N, 6.76%.

PREPARAÇÃO 11


Cloreto de 4-/(tiazolidino-2,4-dion-5-il)metil/benzenossulfonilo

Arrefeceu-se ácido clorossulfônico (5 ml) para 0° C e adicionou-se em porções a 5-benzil-2,4-tiazolidinodiona preparada acima (9,6 mmol, 2,0 g). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 0,5 horas e deitou-se em gelo (25 g). Extraíu-se a solução com cloreto de metileno (2 x 50 ml), combinaram-se as fases orgânicas e secaram-se (Na_2SO_4), e removeu-se o solvente em vazio para se obter o produto do título que foi utilizado sem purificação adicional.

PREPARAÇÃO 12

4-/(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)metilaminocarbonil/benzaldeído

Combinaram-se em atmosfera de azoto, 4-carboxibenzaldeído (0,934 g, 6,22 mmol), 30 ml THF e trietilamina (0,87 ml, 6,24 mmol) e arrefeceu-se a solução resultante para 0° C. Adicionou-se cloroformato de isobutilo (0,81 ml, 6,24 mmol), obtendo-se uma suspensão branca leitosa que foi agitada durante 30 minutos a 0° C para se obter totalmente o anidrido misto. Adicionou-se o produto do título da Preparação 7 (1,17 g, 6,22 mmol) em 15 ml de THF gota a gota durante 5 minutos e continuou-se a agitação durante 30 minutos a 0° C e em seguida à temperatura ambiente durante 18 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional com um volume igual de água e em seguida com um volume



igual de NaOH 1N, e extraíu-se com 2 x 125 ml de acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se com 2 x 125 ml de água e 2 x 125 ml de solução salina, secaram-se (MgSO_4), destilaram-se para se obter um óleo (2,01 g) e cromatografaram-se rapidamente em gel de sílica utilizando 3:1 acetato de etilo:hexano como eluente para se obterem 1,10 g do produto do título purificado na forma de cristais amarelos; tlc Rf 0,55 (3:1 acetato de etilo:hexano).

PREPARAÇÃO 13

4-N-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)metilmetilaminocarbonilbenzaldeído

Pelo processo da Preparação anterior, converteu-se o produto do título da Preparação 8 (1,5 g, 7,42 mmol) em 0,52 g do produto do presente título cromatografado, tlc Rf 0,4 (3:1 acetato de etilo:hexano).

PREPARAÇÃO 14

2-(Benzoilamino)-3-oxobutirato de metilo

Dissolveu-se parcialmente o cloridrato do éster beta-metílico do ácido L-aspartico (5,0 g, 0,027 mol) em 15 ml de piridina agitando durante 15 minutos à temperatura ambiente, e arrefeceu-se a mistura para 0° C. Com agitação vigorosa, adicionou-se gota a gota cloreto de benzilo (3:1 ml, 3,8 g, 0,027 mol) e continuou-se a agitação durante 1,5 horas a 0° C e durante 0,5 horas à temperatura ambiente para se obter uma solução do intermediário éster beta-metílico do ácido N-benzoil L-aspartico. Adicionou-se anidrido acético (10 ml) e aqueceu-se a mistura a 90° C durante 2 horas, e em seguida diluiu-se com 15 ml de água e continuou-se o aquecimento durante 15 minutos. Arrefeceu-se a mistura, acidificou-se com ácido clorídrico diluído em excesso e extraíu-se com 2 x 75 ml de acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se em sequência com 1 x 50 ml de HCl 2N, 1 x 50 ml de água, 3 x 50 ml de NaHCO_3 saturado, 1 x

x 50 ml de água e 1 x 50 ml de NaCl saturado, secou-se em Na_2SO_4 e destilou-se para se obterem 4,3 g do presente produto do título para se obter um óleo espesso; tlc Rf 0,75 (9:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH), 0,25 (49:1 CH_2Cl_2 : CH_3OH), 0,15 (1:2 acetato de etilo:hexano).

PREPARAÇÃO 15

2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)acetato de metilo

Adicionou-se oxicloreto de fósforo (20 ml) a uma solução do produto do título da Preparação anterior em 80 ml de tolueno e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 4 horas, arrefeceu-se para a temperatura ambiente, deitou-se em 200 ml de água com gelo, ajustou-se a pH 7,5 com K_2CO_3 sólido, e extraiu-se com 2 x 100 ml de éter. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se com 1 x 100 ml de água e 1 x 100 ml de NaCl saturado, destilou-se para se obterem 2,4 g de um óleo, e cromatografou-se rapidamente este último em gel de sílica com 1:2 acetato de etilo:hexano como eluente para se obterem 1,1 g do produto do presente título purificado como um óleo; tlc Rf 0,4 (1:2 acetato de etilo:hexano).

PREPARAÇÃO 16


Ácido 2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)acético

Preparou-se uma suspensão do produto do título da Preparação anterior (1,1 g, 4,8 mmol) em 15 ml de NaOH 1N e aqueceu-se sob refluxo moderado durante 0,5 horas. Arrefeceu-se a solução resultante para 0-5°C e acidificou-se com HCl 6N em excesso para se precipitarem 0,82 g do produto do presente título; tlc Rf 0,05 (1:1 acetato de etilo:hexano), 0,2 (1:2 acetato de etilo:hexano).

PREPARAÇÃO 17

Brometo de 2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etilo

Dissolveram-se 2-(5-metil-2-fenil-4-



-oxazolil)etanol (0,203 g, 1,0 mmol; (pedido de Patente Europeia 177353) e CBr₄ (0,662 g, 2,0 mmol) em 10 ml de éter e arrefeceu-se para 0º C. Adicionou-se trifenilfosfina (0,524 g, 2,0 mmol) e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura, destilou-se o filtrado do solvente e filtrou-se o resíduo através de gel de sílica utilizando CHCl₃ como eluento para se obterem 0,16 g do produto do presente título como um sólido branco; pf 59-61º C; tlc Rf 0,22 (CHCl₃).

PREPARAÇÃO 18

Brometo de 4-/2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)etiltio7fenil

Adicionou-se NaH (46 mg, 1,92 mmol) a 8 ml de THF a 0º C e agitou-se durante 5 minutos. Adicionou-se 4-bromotiofenol (278 mg, 1,47 mmol) e agitou-se a mistura durante 15 minutos a 0º C para se obter o sal de sódio. Finalmente adicionou-se o produto do título da Preparação anterior (300 mg, 1,13 mmol) e agitou-se a mistura durante 1 hora a 0º C e durante 2 horas à temperatura ambiente, em seguida diluiu-se com 20 ml de acetato de etilo, lavou-se com 1 x 15 ml de água e 1 x 15 ml de NaCl saturado, secou-se (MgSO₄), destilou-se e filtrou-se o resíduo em gel de sílica utilizando 2:1 hexano:éter como eluente para se obterem 0,26 g do presente produto do título como um sólido branco; pf 51-53º C.

PREPARAÇÃO 19

4-/2-(5-Metil-2-fenil-4-oxazolil)etiltio7benzaldeído

Dissolveu-se o produto do título da Preparação anterior (0,50 g, 1,34 mmol) em 15 ml de THF destilado, seco e arrefeceu-se para -78º C. Adicionou-se n-butillítio (0,7 ml de solução 2,1 M em hexano, 1,47 mmol) e agitou-se a mistura durante 15 minutos a -78º C. Adicionou-se em seguida DMF (0,30 ml, 3,9 mmol) e deixou-se a mistura aquecer para a temperatura ambiente, deitou-se em 50 ml de água e extraíu-se com 3 x 60 ml de éter. Combinaram-se as fases orgânicas, secaram-se

(MgSO₄) e destilaram-se para se obterem 0,45 g de óleo. Filtrou-se este último através de gel de sílica utilizando 2:1 hexano: éter como eluente para se obterem 0,25 g do produto do presente título como sólido branco; pf 74-76° C; tlc Rf 0,2 (2:1 hexano: éter).

PREPARAÇÃO 20

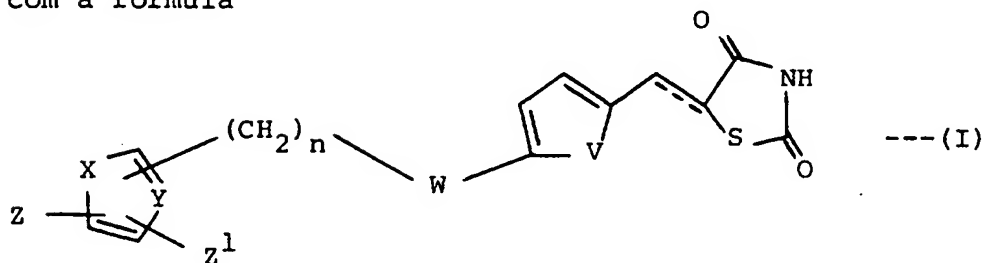
5-/4-(Metilamino)benzil/tiazolidino-2,4-diona

Adicionou-se a anidrido acético (1,2 g, 11,7 mmol) arrefecido para 0-5° C gota a gota ácido fórmico (0,663 g, 14,4 mmol) e aqueceu-se em seguida a mistura a 50-55° C durante 2 horas, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e diluiu-se com 5 ml de THF. Adicionou-se 5-(4-aminobenzil)tiazolidino-2,4-diona (1,0 g, 4,5 mmol) e agitou-se a mistura durante a noite para formar o intermediário 5-/4-(formilamino)benzil/oxazolidino-2,4-diona. Destilaram-se os valâteis em vazio, retomou-se o resíduo em 5 ml de THF, arrefeceu-se para 0-5° C, e adicionou-se continuando o arrefecimento BH₃.(CH₃)₂S (5,75 ml de solução 2,0 M em THF, 11,5 mmol) (Nota: evolução de gás). Aqueceu-se em seguida a mistura reaccional sob refluxo durante 3 horas, arrefeceu-se para a temperatura ambiente, diluiu-se com 10 ml de CH₃OH, agitou-se durante 1 hora, arrefeceu-se para 0-5° C, ajustou-se a pH 2 por borbulhamento de HCl seco na solução, reaqueceu-se sob refluxo durante 1 hora, arrefeceu-se e destilou-se finalmente o solvente. Retomou-se o resíduo em 75 ml de NaHCO₃ saturado e extraiu-se com 2 x 50 ml de acetato de etilo. Combinaram-se as fases orgânicas, lavaram-se com 1 x 40 ml de água e 1 x 40 ml de NaCl saturado, secaram-se (Na₂SO₄) e destilaram-se para se obterem 1,4 g do presente produto do título como um óleo; tlc Rf 0,7 (acetato de etilo).

REIVINDICAÇÕES

- 1^a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



na qual a linha a tracejado representa uma ligação ou uma não ligação,

V é -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N-, S, O ou NR,

W é S, SO, SO₂, SO₂NR¹, NR¹SO₂, CONR¹ ou NR¹CO,

X é S, O, NR², -CH=N- ou -N=CH-,

Y é CH ou N,

Z é hidrogênio, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), fenilo, piridilo, furilo, tienilo ou fenilo mono- ou dissustituído com os mesmos ou diferentes grupos que são alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₃), flúor, cloro ou bromo,

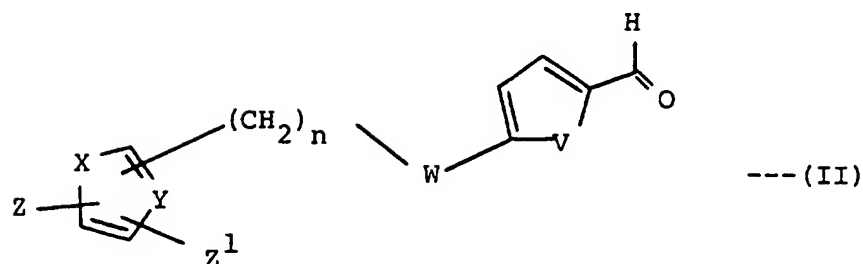
Z¹ é hidrogênio ou alquilo (C₁-C₃),

R, R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio ou alquilo (C₁-C₃), e

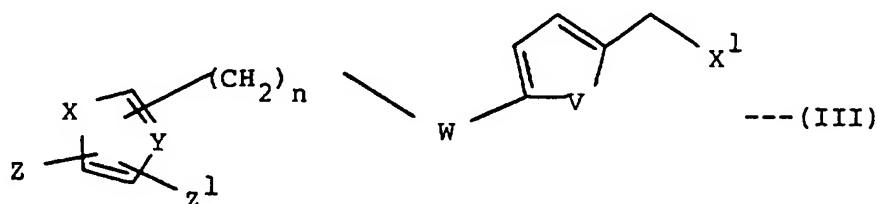
n é 1, 2 ou 3,

de um seu sal catiônico farmaceuticamente aceitável, ou de um seu sal de adição de ácido quando o composto contem um azoto básico, caracterizado por:

- (a) quando a linha a tracejado representar uma ligação, condensar-se uma tiazolidino-2,4-diona com um aldeído ou cetona com a fórmula

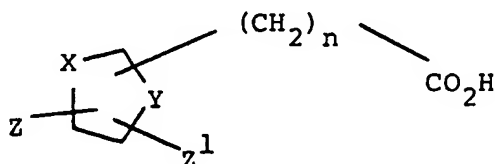
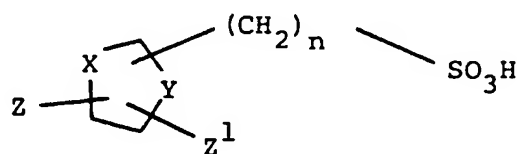


- (b) quando a linha a tracejado não representar uma ligação, reduzir-se um composto pré-formado com a fórmula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação,
- (c) quando a linha a tracejado não representar uma ligação, fazer-se reagir uma tiazolidino-2,4-diona com um composto com a fórmula

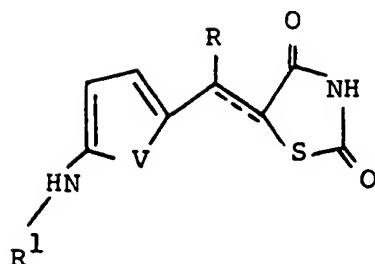


na qual X^1 é um grupo substituível nucleofílico como por exemplo cloreto, brometo, iodeto ou mesilato,

- (d) quando W é SO_2NR^1 ou $CONR^1$, fazer-se reagir uma forma activa de um ácido com a fórmula

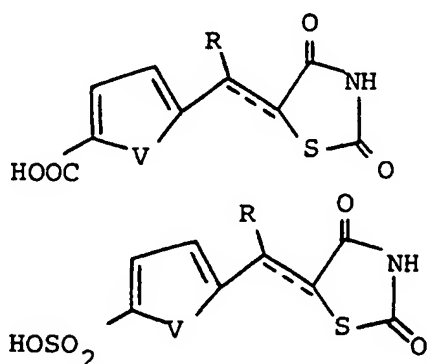


com uma amina com a fórmula

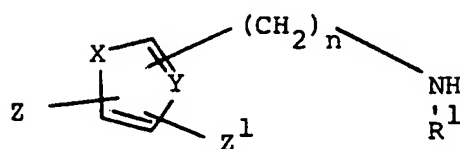


ou

- (e) quando W é NR^1SO_2 ou NR^1CO , fazer-se reagir uma forma activa da de um ácido com a fórmula

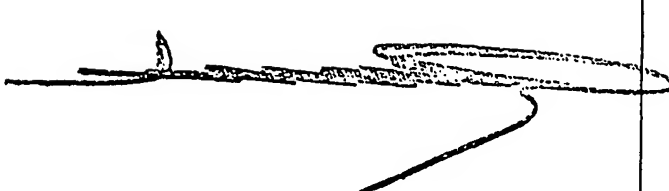


com uma amina com a fórmula



e, se desejado

- (f) converter-se um composto pré-formado com a fórmula (I) num sal catiónico farmacêuticamente aceitável,
- (g) converter-se um composto pré-formado com a fórmula (I) que contem um azoto básico num sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável,
- (h) oxidar-se um composto pré-formado com a fórmula (I) em que W é S para se obter um composto com a fórmula (I) em que W é SO ou SO₂.



- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a linha a tracejado não representar uma ligação V ser -CH=CH- e n ser 1 ou 2.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por n ser 1, W ser CONR¹, X ser O e Y ser N formando um grupo oxazol-4-ilo.

- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por n ser 1, W ser NR¹CO, X ser O e Y ser N formando um grupo oxazol-4-ilo.

- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por n ser 2, W ser S ou SO₂, X ser O e Y ser N formando um grupo oxazol-4-ilo.

- 6^a -

Processo de acordo com as reivindicações 3, 4 ou 5, caracterizado por Z ser 2-fenilo e Z¹ ser 5-metil-o.

Reivindica-se a prioridade do pedido
PCT de 8 de Março de 1988, sob o nº. PCT/US88/00745.

Lisboa, 7 de Março de 1989.

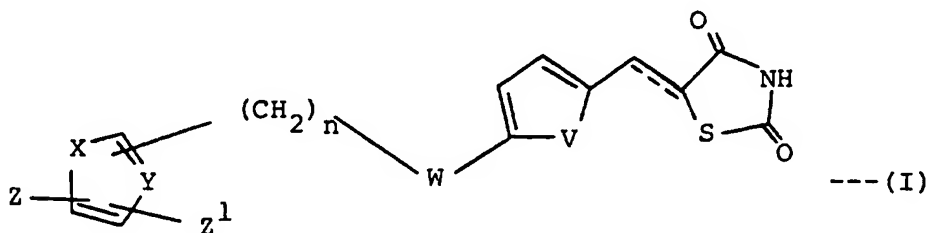
AGENTE GERAL DE PATENTES E MARCAS.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

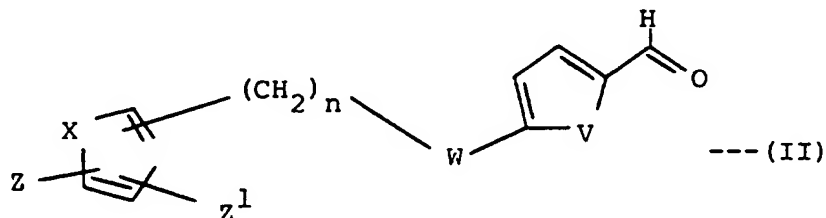
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA TIAZOLIDENODIONA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula

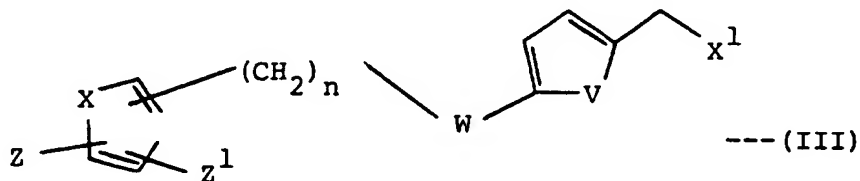


de um seu sal catiônico farmacologicamente aceitável, ou de um seu sal de adição de ácido quando o composto contém um azoto básico, que compreende

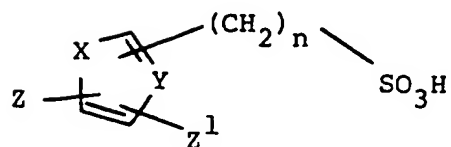
- (a) quando a linha a tracejado representar uma ligação, condensar-se uma tiazolidino-2,4-diona com um aldeído ou cetona com a fórmula



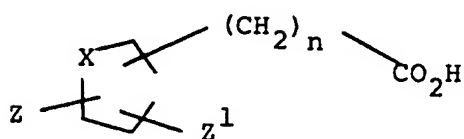
- (b) quando a linha a tracejado não representar uma ligação, reduzir-se um composto com a fórmula (I) em que a linha a tracejado representa uma ligação,
- (c) quando a linha a tracejado não representar uma ligação, fazer-se reagir uma tiazolidino-2,4-diona com um composto com a fórmula



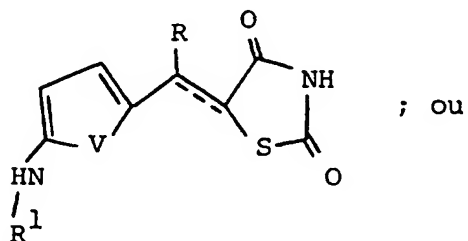
- (d) quando W é SO_2NR^1 ou CONR^1 , fazer-se reagir uma forma activa da de um ácido com a fórmula



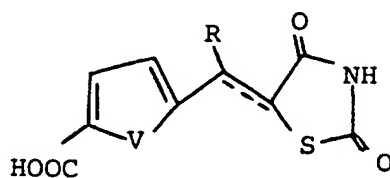
ou



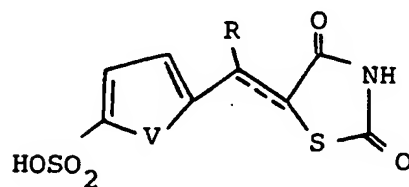
com uma amina com a fórmula



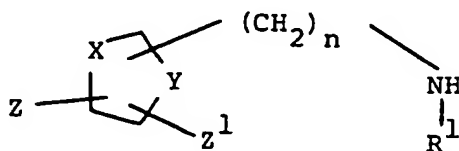
(e) quando W é NR^1SO_2 ou NR^1CO , fazer-se reagir uma forma activa da de um ácido com a fórmula



ou




com uma amina com a fórmula



e, se desejado

(f) converter-se um composto pré-formado com a fórmula (I) num



sal catiônico farmacêuticamente aceitável,

- (g) converter-se um composto pré-formado com a fórmula (I) que contem um azoto básico num sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável,
- (h) oxidar-se um composto pré-formado com a fórmula (I) em que W é S para se obter um composto com a fórmula (I) em que W é SO ou SO₂.

